FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 83

Les Angiokératoses

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Juillet 1958

par

Jean-Pierre MARTIN

Né le 20 Novembre 1931 à Caen (Calvados)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. MATTEI, Président AUDIER LAVAL CALAS COLLOMB	Assesseurs

1958
IMPRIMERIE SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547027_0024

Les Angiokératoses

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Les Angiokératoses

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Juillet 1958

par

Jean-Pierre MARTIN

Né le 20 Novembre 1931 à Caen (Calvados)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Examinateurs de la Thèse	MM. MATTEI, Président	
	AUDIER	Assesseurs
	LAVAL	
	CALAS	
	COLLOMB	

1958
IMPRIMERIE SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — **Assesseur :** J. DELPHAUT
Secrétaire Principal : J. CONTE — **Bibliothcaire :** Mlle PERRIN

Professeurs Honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH MOIROUD. MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	CRÉMIEUX
Clinique Medicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Otorhinolaryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique Urologique	N.
Endocrinologie Médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Medecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie interne	AUDIER
Pathologie Chirurgicale	DOR
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX
— —	DONNET
— —	MOURGUE

Maîtres de Conférence Agrégés :

MM. BERNARD P.
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice :

MM. BERNARD R.
CHARPIN
CHAUVIN
DEVIN
GRANJON
LAVAL
MONGES H.
MOUREN
OSINI
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LENA
OLLIVIER
OURGAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférence :

Histologie ..... M. STAHL

Chargés de Fonctions d'Agrégés

Hygiène et Médicale Sociale ..... M. GEVAUDAN
Dermato-Syphiligraphie ..... M. CALAS

A LA MEMOIRE DE MON PERE :

j'aurai tant aimé pouvoir profiter davantage de son affection, mais le sort n'a pas voulu qu'il en soit ainsi.

A MA MERE:

à qui je dois tout. Qu'elle trouve ici l'expression de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA PETITE MAUD,

en trop modeste gage d'amour.

A MES FUTURS BEAUX-PARENTS, A NOELLE.

A MA TANTE RAYMONDE,

ma seconde maman,

qui m'a tant aidé au cours de mes études.

A MES FRERES, A MA SŒUR.

A LAURENT ET A YVETTE.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MON JURY DE THESE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MATTEI,
Professeur de Clinique Médicale.

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien croire à notre profond respect et à notre grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUDIER,
Professeur de Pathologie Interne,

Qui a bien voulu accepter d'être membre de notre jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LAVAL,

Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre de notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CALAS,

Nous le remercions de l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous accorder dans l'accomplissement de ce travail et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être membre du jury de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE COLLOMB

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous permettre d'utiliser l'observation d'un malade de son service et l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être membre du jury de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grand respect.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COMMANDANT MATHURIN,

Dermatologiste des hôpitaux d'Outre-Mer

Il a bien voulu nous diriger et nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COMMANDANT MAFART,

Professeur agrégé du Service de Santé d'Outre-Mer,

Qui a bien voulu nous communiquer l'observation d'un de ses malades.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COMMANDANT MAZAUD.
Professeur agrégé du Service de Santé d'Outre-Mer.

Il nous a accueilli dans son service avec une amicale bienveillance et nous a fait bénéficier pendant un an de son précieux enseignement. Nous lui devons l'essentiel de nos connaissances médicales. Fier de compter parmi ses élèves, nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour les conseils qu'il nous a donné au cours de l'élaboration de ce travail, pour la confiance et la bienveillance qu'il n'a jamais cesser de nous témoigner et pour tout ce qu'il nous a enseigné de médical et d'humain.

AU MEDECIN-CAPITAINE DENJEAN,
Médecin Assistant des Hôpitaux d'Outre-Mer

avec toute notre sympathie.

AU SERVICE DE MEDECINE II
DE L'HOPITAL MICHEL-LEVY.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COLONEL BLAN,

Médecin des Hôpitaux Militaires,
Médecin-Chef de l'Hôpital Michel-Lévy,

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et amitié.

Qu'il veuille bien croire ici à notre profond respect et à notre entier dévouement.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE DE MARSEILLE ET DE LYON.

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES.

A MES CAMARADES DU DETACHEMENT DE MARSEILLE ET DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE.

AUX DOCTEURS FILLIATRE, FILIPPI, REGNIER, SIGNORET, SORMANI,
mes camarades d'études.

A TOUS MES AMIS.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE, MORTS AU D'HONNEUR.

INTRODUCTION

Il est courant d'entendre reprocher aux dermatologistes leur amour du « cas rare » et le débordement verbal dont ils font preuve dans leurs dénominations. Ce reproche, les dermatologistes l'admettent volontiers.

Ainsi, a-t-il été publié en France un cas de parakeratosis variegata : le cas de Civatte.

Ainsi, Pautrier relève-t-il 17 noms différents, dans le temps et dans l'espace, pour désigner ce qu'actuellement on nomme plus simplement les tuberculides papuleuses.

Quel est le dermatologiste qui peut se vanter de citer les 12 formes d'hypodermites décrites par Gougerot ?

Le « lichen plan obtusus » (unna) ne doit pas être confondu avec le « lichen obtusus corné » de Lailler-Brocq, ni avec le « lichen obtusus vulgaire » (Degos).

Mais arrêtons là nos exemples.

Les dermatologistes sont, d'ailleurs, les premiers à déplorer qu'aux yeux de beaucoup de médecins leur spécialité fasse figure de musée où l'on entasse avec rivalité à plaisir les pièces les plus rares.

Aussi accueillent-ils avec soulagement tout essai de synthèse, considérant, à juste titre, que l'ère descriptive analytique, qui était évidemment obligatoire comme dans toute discipline, mais qui conduit à une énumération stérile, est maintenant dépassée.

Et, là aussi, les exemples ne manquent pas :

Ce sont Schaumann et Pautrier qui, rassemblant le lupus pernio de Besnier, l'angiolupoïde de Brocq et les sarcoïdes de Boeck, édifient le concept du Besnier-Boeck-Schaumann, faisant sortir cette maladie du cadre de la dermatologie pour la faire entrer dans la pathologie générale.

C'est Touraine qui conçoit les capillarites, groupant sous le même terme des affections qui avaient été décrites séparément par Favre (dermite ocre), par Schamberg (dermatite pigmentaire progressive), par Majocchi (purpura annulaire), par G. Blum (dermatite lichenoïde), etc.

C'est Klemperer et la notion des « collagénoses », où peuvent s'inscrire la sclérodermie, le lupus érythémateux, les dermatomyosites la périartérite noueuse, etc.

La dermatologie se rattache ainsi de plus en plus à la pathologie générale. Un « adénome sébacé » du visage permet de relier des crises d'épilepsie à une « sclérose tubéreuse » cérébrale de Bourneville, des nodules sous-cutanés douloureux accompagnés de fièvre ou de mauvais état général évoquent la possibilité d'une périartérite noueuse — des petites élevures jaunâtres confluant en une nappe pseudo-xanthomateuse sur les faces latérales du cou expliquent une baisse de l'acuité visuelle consécutive à une dégénérescence systématisée du tissu élastique (syndrome de Gröenblad-Strandberg) — des plaques situées sur les jambes symétriques, surélevées à bordure violacée et à centre jaune chamois sclérodermiforme mettent sur la voie d'un diabète ignoré, etc.

Notre thèse illustre un exemple semblable où les lésions dermatologiques ont permis, non pas de découvrir, mais d'expliquer l'origine d'une albuminurie et de troubles généraux variés que le médecin généraliste ne pouvait intégrer dans un cadre satisfaisant. Il s'agit d'un cas de maladie de Fabry, maladie où les lésions cutanées ne sont que « l'expression d'une maladie générale ». C'est, évidemment, un cas rare — rarissime même — puisque 2 cas seulement ont été antérieurement publiés en France. Mais la maladie de Fabry fait partie d'un groupe d'affections caractérisées par des troubles capillaires — le groupe des angiokératoses — dont il existe de multiples aspects.

Le hasard a voulu que nous ayons la bonne fortune de pouvoir examiner, dans un espace de temps assez restreint, plusieurs cas d'angiokératoses. Nous avons été frappés de la similitude remarquable des lésions cutanées. Il convenait, dès lors, de rechercher si les angiokératoses diverses ne pouvaient pas, elles aussi, s'accompagner de troubles autres que cutanés. Cette idée n'est pas, à proprement parler très originale, puisque la coexistence, par exemple, d'angiomes cérébraux avec certains angiomes cutanés, est classique. Mais, à notre connaissance, c'est la première fois que des malades atteints d'angiokératoses autres que l'angiokératose de Fabry, ont été systématiquement examinés en vue de rechercher un syndrome général.

Nous exposerons d'abord les cas de maladie de Fabry, puis 2 cas d'angiokératoses de Mibelli, 2 cas d'angiokératoses type Fordyce, enfin 2 cas d'angiokératoses d'un type dont la description n'a pas, à notre connaissance, été faite à ce jour.

Avant d'en venir à l'exposé de ces faits, il est nécessaire de bien préciser le sens du terme angiokératose.

Les lésions angiokératosiques entrent dans le groupe des angiomes, lui-même inclus dans le grand groupe des naevis,

dysplasies circonscrites d'origine embryonnaire d'un ou plusieurs éléments de la peau.

Dans les angiomes et les angiokératoses, le phénomène primitif est certainement l'anomalie des capillaires du derme. Dans les angiokératoses, on observe des dilatations punctiformes (de la grosseur d'un grain de mil à un grain de blé, pour situer les idées), des capillaires entraînant la formation de cavités, véritables dilatations pseudokystiques en relief sur la peau avec, au niveau de l'épiderme, une réaction plus ou moins marquée d'hyperkératinisation de défense. Cette kératinisation est surtout marquée dans le Mibelli et donne à l'affection l'aspect de pseudo-verrues. Elle est évidemment absente au niveau des muqueuses.

Ces lésions cutanées peuvent s'observer en différents endroits du corps mais, le plus souvent, elles affectent une topographie bien déterminée, ce qui a permis aux dermatologistes de décrire successivement :

— l'angiokératose de Mibelli, en 1885, quand les lésions siègent au niveau des extrémités : orteils et doigts ;

— l'angiokératose de Fordyce, en 1896, uniquement limitée au scrotum ;

— l'angiokératose de Fabry ou angiokeratoma corporis diffusum, décrite en 1898 et où les lésions sont réparties sur presque toute la surface cutanée.

D'autres localisations ont été signalées : forme hémorragique au niveau de la face, par B. Duperrat ; au niveau de la langue (Michelson et Richter) ; au niveau de la langue et en association avec des angiomes du scrotum (Robinson et Tasker). Nous apportons le cas de deux malades où les lésions étaient situées sur le gland, autour du méat, siège qui, à notre connaissance, n'a pas été noté.

Dans un premier chapitre, nous rapporterons les observations détaillées de nos malades. Puis nous rappellerons les grandes lignes de l'angiokératose de Fabry, de l'angiokératose type Mibelli, de l'angiokératose de Fordyce. Puis, dans un chapitre de discussion, nous confronterons nos malades avec le cadre classique actuel.

Enfin, nous conclurons.

Observations de nos malades

1 - Le cas de Maladie de Fabry

L..., jeune Nord-Africain musulman de 21 ans et demi, est arrivé en France depuis peu, pour y effectuer son service militaire. Il entre à l'hôpital, en juin 1957, quelques jours après son incorporation, pour albuminurie, œdèmes des membres inférieurs après effort et mauvais état général ; le médecin de son corps n'a pas paru attacher d'importance aux lésions cutanées qui seront notées à l'hôpital et amèneront le malade à une consultation dermatologique qui permettra d'orienter le diagnostic.

Histoire de la maladie :

Elle débute à l'âge de 14 ans, en 1950 ; à ce moment-là, il présente :

— un œdème des chevilles survenant après une marche de 1 à 2 km., prédominant le soir et disparaissant le matin ;

— des troubles paresthésiques des extrémités à type de brûlures au niveau des doigts et des orteils. Ces épisodes paresthésiques sont indépendants des œdèmes et sont déclenchés par le froid et par la chaleur.

Le malade ne s'inquiète pas de ces troubles qui persistent pendant 2 ans.

En 1952, aux paresthésies et à l'œdème des chevilles, s'ajoutent : des douleurs lombaires, des céphalées accompagnées de bourdonnements d'oreilles, de vertiges et de mouches volantes, un œdème du visage et des paupières prédominant le matin et disparaissant dans la journée.

En 1953, apparaissent de petites taches rouges au niveau de la pulpe des doigts et au niveau des orteils, et, quelques mois plus tard, au niveau du scrotum et du pli interfessier. Ces lésions ne sont pas douloureuses en hiver, mais entraînent une sensation de brûlure en été. Elles saignent spontanément.

En 1954, survient un épisode aigu : à la suite d'un refroidissement, s'installent un œdème des membres inférieurs et du visage, des douleurs lombaires, de la fièvre pendant un mois ; il se traite lui-même sans voir un médecin avec des médicaments que lui apporte son frère.

A la suite de cet épisode, il fait une hémoptysie, déclenchée par un effort de toux. Depuis cette époque, il présente :

— des épistaxis, surtout quand il fait froid ;

— des gingivorrhagies quand il se lave les dents ;

— des saignements spontanés et, au moindre contact, des telangiectasies du scrotum ;

— des ecchymoses pour des chocs minimes.

A cause de ces phénomènes hémorragiques, nous avons d'abord pensé à une hémogénie ou à une maladie de Rendu-Osler.

Antécédents :

Personnels : R.A.S. avant l'âge de 14 ans.

Héréditaires : père néphritique ; mère rhumatisante.

Collatéraux : son frère a « la même maladie que lui », dit-il, a de l'albumine dans ses urines, a été hospitalisé à Boufarik et à Alger pour œdème du visage et des membres inférieurs, a des troubles paresthésiques des extrémités, mais son médecin déclare n'avoir jamais remarqué d'angiomes au niveau du scrotum ou ailleurs.

Examen :

Sujet longiligne ; subœdème du visage et des paupières ; les chevilles sont peu gonflées au moment de l'examen, car le malade vient de se lever.

On note :

— des troubles trophiques au niveau des membres inférieurs et des cicatrices ;

— de nombreuses varices aux faces internes des deux cuisses ;

— des orteils en marteau et des pieds creux ;

— de fines telangiectasies de la grosseur d'une tête d'épingle à la face palmaire de la dernière phalange des doigts, au niveau de l'éminence thénar et sur le bord cubital de la main ;

— au niveau des orteils, à la face plantaire : télangiectasies de dimension plus grande que celles de la main et de coloration noir violacé ;

— des télangiectasies très importantes et presque érectiles au niveau du scrotum qui saignent spontanément ;

— de petits points de la grosseur de la tête d'une épingle au niveau de la racine de la verge, autour du pli interfessier, dans la région périombilicale et à la partie supérieure des cuisses sous le pli fessier ;

— quelques autres petits éléments rares disséminés sur le thorax ;

— d'autres éléments peu nombreux à la face interne de la muqueuse jugale et dans le repli gingivo-buccal (ceux-ci, en vérité, assez rares !)

Appareil cardio-vasculaire : les bruits du cœur sont normaux ; tension artérielle : 13/8.

Appareils respiratoire et digestif : R.A.S.

Appareil spléno-ganglionnaire : rate ni percutable ni palpable, pas de ganglions.

Système nerveux : R.A.S.

Exemens complémentaires :

Au point de vue sanguin :

Hémogramme : 4 millions 500.000 globules rouges, 5.500 globules blancs, 340.000 plaquettes ; taux d'hémoglobine : 85 % ; valeur globulaire : 0,9 ; lympho : 34 ; mono : 1 ; poly-neutro : 62 ; éosino : 3 ; baso : 0.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Signe du lacet : négatif.

Taux de prothrombine : 100 %.

Test de tolérance à l'héparine : sensiblement normal.

Au point de vue rénal :

— Azotémie : 0,35

— Albumine : 0,40.

— Epreuve des 4 verres : après repos 8 heures : traces d'albumine ;
après effort 11 heures : 0 g 20 ;
après repas 15 heures : 0 g 20 ;
après effort 17 heures : 0 g 25.

— Epreuve à la phénol-sulfone-phtaleïne :
1re élimination : 11 % ;
2me élimination : 20 % ;
élimination totale : 31 %.

— Clearance de l'urée : pourcentage d'épuration, 140,5 %.

— Culot urinaire : coloration au Soudan III négative, présence de nombreux corpuscules biréfringents ; présence de cylindres.

— Epreuve du rouge Congo : après l'épreuve, les urines recueillies n'étaient pas colorées et, 24 heures après l'épreuve, il restait encore dans la circulation 35 % de colorant.

— Urographie intraveineuse : sécrétion normale des 2 reins. Hydronéphrose pyélocalicielle bilatérale avec retard excrétoire notable.

Au point de vue biologique :

— protidémie : 83 g ;

— cholestérol total : 1 g 80 ;

— tests hépatiques normaux ;

— lipémie : en juillet 57 : 15,04 g ;
en octobre 57 : 5,72 g.

— électrophorèse : Alb 54 % α 1. 8,2 %, σ 2 11 %, β 9,6 %, γ 21 %.

— lipidogramme : pic β lipidique peu important en position de migration rapide ;

— 17 céto stéroïdes : 7,4 Mg par litre ; 16,4 Mg par 24 heures ;

— B.W. : négatif.

Recherche d'angiomes dans les autres territoires :

L'examen O.R.L. montre une tache hémorragique droite un peu hyperhémiée et une malformation congénitale probable de l'hémilarynx gauche, des angiomes très petits de la luette, une angiomatose diffuse des piliers et de très petits angiomes de la face pharyngée de la base de la langue. Rien à signaler au niveau des fosses nasales.

Rectoscopie : muqueuse d'aspect normal, léger piqueté hémorragique avant les valvules au niveau de la muqueuse rectale ; examen poussé à 20 cm.

Fond d'œil : pas d'hémorragies ni d'exsudats, veines extrêmement sinueuses et de calibre un peu augmenté ; artères d'aspect normal ; T.A.R. : 40.

Cystoscopie irréalisable car rétrécissements.

Electrocardiogramme : normal.

Electroencéphalogramme : tracés modérément anormaux, caractérisés par un ralentissement net du rythme traduisant l'existence d'une altération ou d'un dysfonctionnement des formations basales.

Au point de vue osseux, les radiographies se sont révélées normales, à part une striation scalariforme de la région dia-épiphysaire inférieure des tibias sans signification pathologique autre que des arrêts de croissance osseuse.

Du point de vue histologique : l'examen d'une lésion du scrotum montre dans le derme superficiel des cavités angiomateuses avec aspect caverneux repoussant le sommet de la papille dermique et recouvertes seulement en certains points par l'épiderme aminci, légèrement hyperkératosique, si bien qu'avec certaines incidences, on a l'impression qu'elles sont intra-épidermiques.

Le fragment a été envoyé au Professeur Duperrat, à Paris, en vue de la recherche de graisses dans la paroi des vaisseaux ; cette recherche, ainsi que l'étude en lumière polarisée, ont été négatives. Il est fort probable que ces graisses ne doivent se trouver que dans les vaisseaux de moyen calibre.

EN RÉSUMÉ : il s'agit d'un jeune Nord-Africain musulman dont l'histoire a débuté il y 7 ou 8 ans et qui présente actuellement :

— une albuminurie ;

— de nombreuses lésions télangiectasiques localisées surtout au niveau de la ceinture et au niveau des extrémités ;

— un syndrome de troubles paresthésiques des extrémités caractérisé par des sensations de brûlures lors des variations de température. Les examens biologiques ne permettent pas de conclure à une hémogénie ; le diagnostic de maladie de Rendu-Osler est envisagé, mais les lésions cutanées, l'albuminurie et le syndrome de paresthésies des extrémités nous permettent de l'intégrer dans le cadre de la maladie de Fabry.

II. — Le cas d'angiokératose de Mibelli.

Il s'agit d'un militaire hospitalisé pour des troubles de l'état général avec crises nerveuses, chez lequel ont été remarquées, par surcroît, des lésions cutanées d'angiokératomes de Mibelli (qui, là encore, avaient échappé au médecin du corps).

Prosper Ben..., 22 ans, israélite nord-africain, ajusteur à Paris, effectuant son service militaire, est hospitalisé dans le service du médecin commandant Mazaud, pour crises spasmophiliques et E.E.G. perturbé. C'est un sujet dont la jeu-

nesse a été fragile et marquée par une tendance aux étourdissements. En 1955, apparition d'une fatigabilité inexpliquée avec céphalées frontales, éblouissements, sur laquelle se sont greffées une discrète perturbation ébrieuse de la marche, de fausses reconnaissances avec des épisodes de désorientation puis trois crises dont le déroulement a comporté successivement :

1° gêne respiratoire ,angoisse thoracique, troubles vasomoteurs (sueurs, palpitations, céphalées) ;

2° voile blanc et sensation vertigineuse ;

3° perte de connaissance avec chute, agitation, cris, pleurs, sans morsure de la langue ni émission d'urines ;

4° reprise de connaissance dix minutes plus tard, avec obnubilation, courbatures, céphalées et paresthésies des membres supérieurs, avec mains froides.

En 1955, a présenté également des épisodes fébriles avec albuminurie décelée alors, retrouvée ensuite à l'incorporation lors de la troisième séance de vaccination, inexistante actuellement.

Les lésions cutanées sont apparues en 1952-53, à l'index gauche, sous forme de taches ressemblant à du purpura. Une évolution s'est manifestée jusqu'à ce jour, où plusieurs dizaines d'éléments télangiectasiques punctiformes se trouvent sur tous les doigts et tous les orteils, sur leur face dorsale comme sur leur face palmo-plantaire. Ce sont les 3e et 4e doigts qui sont les plus atteints avec prédominance à gauche. La taille des éléments va d'un point à celle d'une grosse tête d'épingle suivant leur âge. Leur coloration est, soit rosée, soit rouge foncé. Ces dilatations capillaires sont littéralement encastrées dans des formations cornées qui, parfois, vont jusqu'à les cacher, et l'on conçoit qu'à l'examen superficiel le médecin ait pris ces lésions pour un placard de verrues agglomérées. Elles sont indolores spontanément, mais donnent l'impression de clous ou d'épines à la marche avec chaussures. Un saignement s'installe au bout de deux heures de marche.

A noter un petit angiome en grain de mil sous la langue du côté droit. Le fond d'œil est normal.

La T.A. est de 11-7. Le réflexe oculocardiaque est fortement positif. L'examen neurologique se révèle normal. De nombreux examens de laboratoire sont normaux, même la calcémie à 97 mg. A signaler : azotémie, 0,42 ; hématies minute, 200 - P.S.P. : 26 % ; 16 %.

L'examen du culot de centrifugation urinaire : coloration au Soudan III et recherche de corps birefringents, a été négatif.

Le lipidogramme a montré un pic β lipidique important en position de migration rapide.

17 cétostéroïdes : 22 mg. par litre, 13 mg. par 24 heures ; 5.300.000 globules rouges ; 5.800 globules blancs, dont 40 % de lymphocytes, 4 % d'éosinophiles.

Une radio du crâne a montré un discret aspect cérébriforme de la région frontale et temporo-occipitale sans modification de la selle turcique.

Un électro-encéphalogramme avec rythme de fond à 919,5 C/S, avec très importante réponse à la S.L.I. à maximum gauche, concluant à une altération ou à une importante dysfonction des formations du tronc cérébral.

La cuti-réaction est banalement positive.

L'examen histologique d'un élément cutané donne les résultats suivants : l'épiderme présente un épaississement très important des couches cornées qui demeurent adhérentes. D'autre part, les digitations interpapillaires allongées et étroites limitent les papilles dermiques qui ont un aspect en coupole. Les zones papillaires superficielles sont entièrement occupées par de volumineux lacs sanguins à revêtement endothélial. Dans les parties moyennes du derme, on n'observe pas d'anomalies notables. En conclusion : processus hyperkératosique et angiomateux localisé à la zone superficielle du derme.

EN RÉSUMÉ : sujet Nord-Africain hospitalisé pour divers troubles d'ordre neurologique, chez lequel sont découverts des placards assez étendus de lésions angiokératosiques au niveau des mains et des pieds (lésions type Mibelli).

III. — Les cas d'angiomes du scrotum type Fordyce.

Observation n° 1

Il s'agit d'un homme âgé de 42 ans, Louis Las... (d'origine française), qui a vu apparaître sur la peau de la face antérieure du scrotum, il y a environ deux ans, quatre ou cinq petites papules rouges ; depuis, il s'en est développé d'autres et, actuellement, il y en a environ une quinzaine ; elles se présentent comme des éléments légèrement surélevés de la grosseur d'un grain de mil, disposés le long des capillaires

superficiels du scrotum, n'augmentant pas de volume, restant semblables à eux-mêmes depuis leur apparition et n'entraînant aucune gêne chez le malade. Dans les antécédents, on ne relève rien de particulier ; cependant, le malade a été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service de neurologie, pour un syndrome pyramidal déficitaire et irritatif intéressant les deux membres inférieurs et le membre supérieur gauche, évoluant progressivement depuis 1953, et qui semble s'être accentué depuis quelques mois. Ce syndrome comporte :

— un déficit moteur intéressant les deux membres inférieurs, avec une nette prédominance du côté gauche et entraînant une marche difficile avec fatigabilité rapide et steppage du pied gauche ;

— un déficit moteur au niveau du membre supérieur gauche ;

— un tonus musculaire peu modifié au cours des mouvements passifs ;

— des réflexes ostéotendineux normaux, sauf un rotulien gauche très vif ;

— une ébauche de clonus du pied gauche ;

— un réflexe cutané plantaire en extension des deux côtés, mais plus net à gauche ;

— des réflexes cutanés abdominaux normaux, mais un réflexe crémastérien diminué à gauche ;

— une coordination des mouvements normale ;

— pas de signe de Romberg, mais une sensation de pulsion à droite avec élargissement du polygone de sustentation (l'examen oto-rhino-laryngologique montre un syndrome labyrinthique dysharmonieux dénotant une origine centrale et non périphérique des troubles) ;

— pas de troubles des sensibilités superficielle et profonde ;

— à l'examen des nerfs crâniens :
un nystagmus vertical dans le regard vers le haut et vers le bas, et qui n'a été trouvé qu'une fois ;
une asymétrie buccale avec attrait à gauche ;

— ni troubles sphinctériens ni génitaux ;

— pas de troubles praxiques ou gnosiques ;

— pas de troubles phasiques nets, mais des épisodes dysarthriques fréquents avec sensation de langue qui s'embarrasse.

Par ailleurs, l'auscultation cardiaque est normale ; la tension artérielle est à 13/8 ; le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal.

Examens complémentaires :

— à l'électroencéphalogramme, on note un aplatissement minime des rythmes à droite ;

— l'artériographie cérébrale droite ne montre aucune altération vasculaire ;

— le fond d'œil montre un aspect flou qui paraît dû à des verrucosités papillaires et les examens du champ visuel ne montrent aucun signe en faveur d'un œdème papillaire ;

— pas d'albuminurie ;

— azotémie, 0,30 ;

— épreuve de la phénol sulfone phtaléine :
première élimination, 38 % ;
deuxième élimination, 31 % ;
élimination totale : 69 % ;

— débit des hématies minute, 566 ;

— la coloration au Soudan III et la recherche de corps biréfringents dans le culot urinaire n'ont rien montré ;

— la lipémie s'est montrée élevée à deux analyses aux alentours de 12 grammes ;

— le lipidogramme montre un pic β lipidique peu important ;

— biopsie du scrotum : l'épithélium malpighien de revêtement est discrètement hyperplasié ; les couches superficielles de kératine ne subissent pas l'exfoliation normale ; au niveau du derme conjonctivo-musculaire lisse, sont quelques formations angiomateuses peu importantes. Il s'agit de lacunes d'aspect irrégulier délimitées par une seule assise de cellules épithéliales.

EN RÉSUMÉ : malade présentant :

— d'une part, une affection du système nerveux de caractère dégénératif qui évoque la possibilité d'une sclérose multiloculaire, mais où certains éléments sont atypiques : âge avancé du malade, absence d'évolution par poussées (il y a plutôt une progression très lente des troubles) ;

— d'autre part, une affection dermatologique caractérisée par une angiokératose du scrotum avec lipémie anormalement élevée. En outre, il existe au niveau du fond d'œil, des verrucosités papillaires signant une altération névroglique.

Observation n° 2

Il s'agit d'un malade âgé de 36 ans, René Re..., d'origine française, rapatrié sanitaire d'A.E.F. au bout de 20 mois de séjour, pour mauvais état général et amaigrissement de 8 kgs.

A l'examen, nous avons découvert au niveau du scrotum, une dizaine de petites dilations sanguines kystiques sans kératose, comparable à celles décrites par Fordyce et que le malade n'avait lui-même jamais remarqué auparavant, et trois à quatre kystes sébacés de la grosseur d'un petit pois ; nous avons noté, par ailleurs, des varicosités des pommettes, de nombreux points rubis sur le thorax et une petite hémorragie sous-conjonctivale de l'œil gauche par rupture capillaire.

Un examen O.R.L. n'a montré aucune angiome.

Par ailleurs, l'examen clinique était entièrement négatif ; la tension artérielle était à 12/7.

Dans les antécédents, rien de particulier à signaler et notamment pas d'affection rénale ; cependant, un de ses enfants est né porteur d'un angiome de la nuque qui a été enlevé chirurgicalement.

Dès son arrivée en France, le malade a commencé à reprendre un meilleur état général et, après un séjour de trois à quatre semaines à l'hôpital, il est sorti dans un état satisfaisant, tous les examens radiologiques, cliniques et bactériologiques pratiqués pour déceler la cause de son amaigrissement ayant été négatifs.

Examens complémentaires pratiqués pour explorer l'angiokératose :

— **Hémogramme :** 8.400 GB, 4.800.000 GR, 116.000 plaquettes au m3 ; lympho 20 mono, 4 polyneutro 74, éosino 2.

— **Temps de saignement :** 3 minutes.

— **Temps de coagulation :** 7 minutes.

— **Signe du lacet :** négatif.

— **Exploration rénale :**

— pas d'albuminurie ;

— azotémie, 0,40 ;

— épreuve à la phénolsulfonephtaléine :
première élimination, 31 % ;
deuxième élimination, 38,5 % ;
élimination totale, 69,5 % ;

— débit des hématies minute : il n'a pas été vu d'hématies ;

— culot de centrifugation urinaire : culot minime, mucus, pas de germes à l'examen direct, coloration au Soudan III et recherche de corps biréfringents négatives.

— **Lipémie** : 6,80 grammes.

— **Lipidogramme** : augmentation des β lipo-protéines.

— **Electrocardiogramme** : normal.

— **La biopsie** n'a pas été pratiquée.

En résumé : nous sommes en présence d'un malade âgé de 36 ans, chez lequel nous avons découvert, au cours d'un examen systématique des lésions angiokératosiques du scrotum ; chez celui-ci, tous les examens en vue de la recherche de troubles généraux ont été négatifs.

IV. — Cas d'angiokératoses à localisations périméatiques.

1er cas. — Il s'agit d'un jeune Parisien âgé de 20 ans, d'origine israélite (circoncis), qui est arrivé dans le service de dermato-vénérologie du médecin-commandant Mathurin, pour « urétrite chronique rebelle » ; en fait, ce malade avait été superficiellement examiné et ne présentait aucun écoulement de l'urètre. Par contre, nous notions autour du méat, de chaque côté, une série de petits points rouge sombre presque noirâtres, au nombre de 4 à 5 et de grandeur très variable. Nous avions l'impression que quelques éléments débutaient et que d'autres étaient arrivés, si l'on peut dire, « à maturité ». Ces derniers donnaient nettement l'impression d'être des kystes sanguins et la preuve en fut facilement faite : l'ouverture de l'un d'entre eux donna issue à un magma de sang coagulé noirâtre, tandis qu'un autre plus petit donna issue à un saignement assez abondant.

En raison de cet angiokératose, ce malade fut examiné sur un plan général. Comme prévu, cet examen ne montra rien de bien net ; seul le lipidogramme permit de mettre en évidence un pic β lipidique important.

2me cas. — Il a été vu à trois semaines d'intervalle avec le premier ; il existait absolument superposable, mais le dia-

gnostic d'urétrite n'avait pas été porté. Il s'agissait d'un sujet d'origine espagnole ,dont l'aspect n'est pas israélite, mais qui a été lui aussi circoncis. Là encore, les examens en vue de la recherche de troubles généraux ont été négatifs et le lipidogramme était normal.

En résumé, nous sommes en présence de deux cas identiques d'angiokératoses minimes chez deux sujets circoncis.

CHAPITRE II

Description des angiokératoses.

Io — Angiokératose de Fabry ou angiokeratoma corporis diffusum.

Historique.

Elle a été décrite pour la première fois par Fabry, en 1888. Il s'agissait d'un jeune garçon âgé de treize ans ; l'affection avait débuté trois ans auparavant, par de petits modules indolores au niveau du creux poplité gauche. Les lésions s'étendirent peu à peu pour former une multitude de petits points rouges bleuâtres atteignant le scrotum, les fesses, la face antérieure des cuisses, la face antérieure de la poitrine, les surfaces d'extension des pieds, les surfaces d'extension et de flexion des mains. Le malade présentait de plus un léger œdème des paupières.

Dix-sept ans plus tard, Fabry revit son malade ; les lésions dermatologiques s'étaient légèrement modifiées ; l'œdème des paupières s'était maintenu et on notait la présence d'albumine dans les urines. L'examen histologique des lésions montrait une dilatation des vaisseaux cutanés accompagnée d'une réaction hyperkératosique en surface. Le malade mourut en 1928, d'une affection pulmonaire intercurrente.

Au début, les lésions ainsi décrites furent considérées comme un purpura hémorragique mais, en 1915, Fabry les classa comme faisant partie d'une angiokératose diffuse.

Puis ce furent les observations d'Anderson, Steiner, Voerner, qui insistèrent sur l'albuminurie, la présence de phénomènes vaso-moteurs des extrémités et qui notèrent les premiers des altérations des vaisseaux du fond d'œil faisant penser à une diffusion plus grande de la maladie. Le caractère héréditaire de l'affection fut noté par Stumpke et Weicksel dans leurs observations en 1916 et en 1925.

Ensuite vinrent les travaux de Ruiter et de Pompen qui montrèrent que la maladie de Fabry n'était pas seulement une maladie cutanée, puisqu'il existait des lésions rénales, des lésions cardiaques, une élévation de la tension artérielle due au dépôt dans la paroi de probablement tous les vaisseaux de l'organisme, d'une substance lipidique qui a été identifié par Kühnau comme un diaminophophatide, voisin de la sphingomyéline, mais différant par sa solubilité. Ces

faits furent confirmés par Hornbostel, Spier, Koch, Scriba, Brown et Milne.

En mars et en décembre 1957, les deux premiers cas américains furent publiés par Fessas, Wintrobe, Phoeton et Cartwright et par Pittelkow, Kierland et Montgomery.

Le premier cas français fut rapporté à la séance du 16 mars 1956 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Fred Siguier, B. Duperrat, Claude Betourné et A. Hahaut, et fut bientôt suivi par un deuxième cas associé à une hémiplégie, publié à la séance du 19 octobre 1956 de la même Société, par Duperrat, Pluvinage et Guilaine.

L'angiokératose de Fabry fut l'objet de la thèse de Commun, en décembre 1956, à la Faculté de Médecine de Paris.

En 1957, Pittelkow, Kierland et Montgomery donnèrent une étude histochimique et polariscopique de trois cas de la maladie.

Notre cas a été communiqué à la Société Française de Dermatologie et de Syphilographie, par MM. Mafart, Mathurin et E. Calas.

Description clinique de la maladie :

La maladie apparaît avant la puberté, généralement dans la seconde enfance. Elle est uniquement limitée au sexe masculin et n'a jamais été décrite jusqu'à présent chez la femme. Les cas signalés par Stumpke, Weicksel (deux frères), Ruiter et Pompen (trois frères), Brown et Milne (deux demi-frères), dénotent le rôle de l'hérédité dans sa genèse.

Elle se caractérise par trois ordres de symptômes :
— des symptômes cutanés ;
— des troubles paresthésiques des extrémités ;
— des troubles rénaux et cardiovasculaires qui correspondent au « kardiovasorenalem komplex » de Ruiter et Pompen.

1° Les symptômes cutanés :

Les lésions cutanées apparaissent généralement avant la puberté et sont le premier signe de la maladie. Elles sont constituées par de petites papules légèrement surélevées et hyperkératosiques en surface, rugueuses au toucher, allant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une pointe d'épingle, de coloration allant du rose foncé au rouge violacé, pouvant même parfois noircir complètement. Certaines peuvent devenir turgescentes et saigner spontanément. Elles ne disparaissent pas complètement à la vitropression. Elles siègent élec-

tivement dans la région du « caleçon », c'est-à-dire, du pénis et du scrotum, dans la région périombilicale, sur les fesses, les hanches, à la racine des cuisses ; cependant, on peut voir des éléments au niveau du tronc, des membres supérieurs, en particulier sur les doigts et aussi au niveau des orteils ; après leur apparition, les lésions restent stables, augmentent peu en nombre.

2° Les troubles paresthésiques des extrémités :

Ils sont constitués par des douleurs rhumatoïdes ou des sensations de doigts morts accompagnées d'engourdissement siégeant aux mains et aux pieds et déclenchées par les changements de température. Ces troubles peuvent évoquer la maladie de Raymond et même l'érythromélalgie ; cependant, il n'existe pas de phénomènes nécrotiques des extrémités.

3° Les troubles cardio-rénaux ou « kardio-vaso-renalem symptomen komplex » de Ruiter et Pompen :

Ces troubles sont d'apparition tardive. Ils sont constitués par :

a) L'œdème des chevilles et des paupières. Les malades accusent, plus ou moins longtemps après l'apparition des éléments cutanés, un œdème des membres inférieurs gardant le godet et un œdème des paupières prédominant surtout le matin au lever. Pour Ruiter et Pompen, ces œdèmes ne seraient pas en relation avec les altérations rénales, mais seraient un témoin de la participation des troubles vasculaires à la maladie.

b) L'atteinte rénale. Elle est, dans la plupart des cas, signalée et se traduit par une albuminurie de faible importance survenant après les troubles cutanés et les troubles paresthésiques des extrémités et qui peut s'accompagner d'hématurie microscopique et de cylindrurie. Cette albuminurie ne diminue pas de façon importante l'état général du sujet. Elle s'accompagne, ce qui fait son originalité, de lipoïdurie. C'est ainsi que, dans l'observation de Phoeton, Fessas, Wintrobe et Cartwright, on notait la présence, dans le sédiment urinaire, de cellules de grande taille, arrondies, ressemblant à des macrophages et contenant de nombreux corpuscules lipoïdiques et qui étaient biréfringents à l'étude en lumière polarisée.

c) La participation cardiaque et vasculaire.

Il a été noté, bien souvent, une augmentation du volume du cœur due au dépôt de lipides dans les fibres musculaires et, par ailleurs, dans certains cas, l'E.C.G. a montré des alté-

rations myocardiques ; l'hypertension artérielle est très fréquente.

d) Autres altérations :

On note :

— dans trois cas, association d'emphysème pulmonaire ;

— une splénomégalie discrète (Brown et Milne) :

— une éosinophilie sanguine dans deux cas ;

— une nécrose de la tête fémorale dans l'observation de Pittelkow, Kierland et Montgomery, qui doit certainement être due aux altérations vasculaires.

Cependant, ils nous semble plus intéressant de noter les lésions du fond d'œil et les troubles neurologiques. Ces troubles montrent la diffusion de l'atteinte vasculaire, non seulement aux reins, au myocarde, mais aussi aux vaisseaux du système nerveux et, de là, peut-être, à tous les vaisseaux de l'organisme, montrant bien la généralisation des phénomènes pathologiques de la maladie de Fabry.

Au niveau du fond d'œil, on signale fréquemment des vaisseaux tortueux et des dilatations anévrysmales, mais cependant il n'y a pas de troubles de la vision.

Au point de vue atteinte du système nerveux, Brown et Milne signalent la présence chez leur malade d'un ictus et d'une hémiparésie gauche. Dernièrement, dans la séance du 19 octobre 1956, de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Duperrat, Pluvinage et Guilaine rapportent l'observation d'une maladie de Fabry avec hémiplégie. Il s'agissait d'un malade de 36 ans qui avait vu se développer les manifestations cutanées caractéristiques de l'angiokératose diffuse vers l'âge de 10 ans et qui avait fait, à 27 ans, une hémiplégie gauche transitoire suivie, quatre ans plus tard, d'une hémiplégie gauche s'aggravant progressivement. Il n'existait pas d'albuminurie, les épreuves fonctionnelles rénales étaient très instables, le rétrécissement mitral fut écarté ainsi que la possibilité d'un angiome cérébral ; la tension artérielle était normale. On peut donc se demander, dans un pareil cas, si l'étiologie de cette hémiplégie ne réside pas dans une altération vasculaire cérébrale due à la maladie de Fabry.

Histologiquement :

Là, il faut considérer les données fournies par les biopsies cutanées et celles fournies par les autopsies qui ont été réalisées trois fois (un cas de Scriba, deux frères de Ruiter et Pompen).

1° Les biopsies cutanées :

Au point de vue histologique, on trouve, sous l'épiderme, dans la couche sous-papillaire, et parfois plus profondément dans le derme, des lacunes sanguines constituées surtout au dépens des capillaires et des petites veines, et bordées par un endothélium intact. Il peut exister autour de ces éléments de petits infiltrats lymphocytaires ou hystiocytaires. Les artères de taille moyenne et les artérioles ont une lumière normale, mais leurs parois sont épaissies.

En surface, au contact des dilatations vasculaires, se trouve une réaction hyperkératosique très modérée.

On a cherché à mettre en évidence par différentes méthodes la présence de lipides dans la paroi des vaisseaux cutanés. Pour cela, comme l'indique Ruiter, on fixe les coupes dans une solution à 5 % de formol, puis on les fait séjourner dans une solution à 3 % de bichromate de potassium renouvelée tous les trois jours ; on inclut dans la paraffine ; on fait une coloration avec l'hématoxyline rouge écarlate qui donne une teinte rouge orangée aux inclusions lipidiques, ou avec le noir Soudan qui donne alors une teinte sombre qui plaide en faveur de la nature phosphatidique du lipide.

Ces méthodes permirent de mettre en évidence le lipide sous forme de petits granules biréfringents en lumière polarisée et contenus dans des vacuoles situées à côté du noyau dans les fibres musculaires de la média considérablement épaissie des artères de moyen calibre, des artérioles et des veines. Les mêmes éléments se retrouvaient aussi de temps en temps dans les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les capillaires.

En 1957, Pittelkow, Kierland et Montgomery firent l'étude des biopsies cutanées et vasculaires de trois cas d'angiokératoses de Fabry. Ils utilisent la lumière polarisée et d'autres techniques de coloration que Ruiter ; pensant notamment qu'au cours des examens précédents, le lipide n'était pas mis en évidence à cause d'une mauvaise technique de fixation, ils fixèrent alors leurs coupes dans une solution à 10 % de formol et à 1 % de chlorure de calcium et les colorèrent ensuite par la technique de Schiff à l'acide périodique ou par le Soudan Noir B. Ils mirent en évidence, comme avec les méthodes précédentes, la réalité d'un dépôt phospholipidique dans la paroi des vaisseaux.

2° Les autopsies :

Là, l'étude en lumière polarisée et la coloration à l'hématoxyline rouge écarlate et au Soudan Noir furent seules appliquées. Elles mirent en évidence le lipide sous forme de gra-

nulations colorées en rouge orangé ou en noir, selon le colorant utilisé, et biréfringents en lumière polarisée ; ces granulations étaient au sein de vacuoles dans les fibres musculaires du myocarde et dans les fibres musculaires lisses de la média des vaisseaux sanguins des reins, des surrénales, du foie, de la rate, des poumons. La paroi de ces vaisseaux était considérablement épaissie. Quelques éléments furent trouvés dans les cellules musculaires lisses de l'intestin.

DIAGNOSTIC.

Diagnostic positif :

Il est facile et se fait dès le déshabillage du malade devant la topographie classique des lésions et devant la présence d'une albuminurie et de troubles paresthésiques des extrémités.

Diagnostic différentiel :

Il se pose avec les angiokératomes de Mibelli survenant chez les personnes jeunes et siégeant électivement aux extrémités, mains et pieds, et avec les angiomes du scrotum survenant chez des gens plutôt âgés. Nous parlerons plus loin de ces affections.

Il se pose avec la maladie de Rendu-Osler ou angiomatose hémorragique héréditaire qui apparaît après la puberté dans les deux sexes, mais avec une prédominance féminine. Elle s'accompagne de télangiectasies saignant facilement, siégeant surtout à la face et sur les doigts, ainsi que sur les muqueuses, et ne comporte pas de syndrome général.

Il se pose avec les purpuras et ce fut là l'erreur initiale de Fabry quand il décrivit pour la première fois sa maladie. En effet, les éléments purpuriques, souvent punctiformes et lenticulaires, ressemblent beaucoup aux éléments de l'angiokératose diffuse et, comme eux, ne disparaissent pas à la vitropression ; mais les pétéchies diffèrent par trois points :

— il n'y a pas de réaction hyperkératosique au niveau de la tache ;

— le purpura est passager et varie de teinte, passant du rouge au violet, au jaune, comme dans les ecchymoses traumatiques, alors que, dans la maladie de Fabry, la couleur varie seulement du rouge clair au rouge foncé ;

— enfin, ils sont accompagnés de phénomènes généraux : douleurs rhumatismales et abdominales, syndrome léger dans le purpura rhumatoïde, état typhoïdique avec éruption purpurique profuse et hémorragies dans le purpura fulminans de Hénoch généralement en relation avec une méningocco-

cémie, notion d'intoxication médicamenteuse ou professionnelle dans les purpuras aigus toxiques, modifications de la formule sanguine dans les purpuras témoins d'une hémopathie, allongement du temps de saignement dans les purpuras traduisant une hémogénie. Il faut aussi distinguer la maladie de Fabry des purpuras purement dermatologiques caractérisés par une disposition excentrique avec élements anciens au centre et éléments jeunes à la périphérie, comme la dermite pigmentaire progressive de Schamberg ou le purpura annulaire télangiectasique de Majocchi ; mais là, l'aspect des lésions est nettement caractéristique.

Avec la périartérite noueuse ou la maladie de Niemann-Pick qui peuvent comporter des lésions cutanées rappelant celles de l'angiokératose diffuse du corps, avec la lipoprotéinose de la peau et des muqueuses ou maladie de Urbach-Wiethe, mais ce diagnostic différentiel est purement livresque ,car ces affections comprennent des symptômes cliniques nets et permettant de les distinguer facilement.

Mais il est certainement plus important lorsque l'on se trouve en présence d'un malade hypertendu, d'un albuminurique ou d'un hémiplégique porteur des lésions cutanées caractéristiques de la maladie de Fabry, d'établir une relation de cause à effet possible et d'attribuer à une altération de tous les vaisseaux de l'organisme la genèse des troubles.

Evolution :

Aucun traitement ne peut s'opposer à l'évolution inexorable à plus ou moins brève échéance de la maladie.

II. — L'angiokératose de Mibelli.

Historique.

L'affection a été décrite pour la première fois, en 1889, par Mibelli, qui en a donné les caractères cliniques, histologiques et étiologiques, mais, auparavant, de nombreux auteurs tels que Bazin en 1862, Cottle en 1877, Breda en 1881, Secheyron en 1886, Colcott Fox en 1887, Radcliffe Crocker en 1888, Merklen et Dubreuilh en 1889, avaient décrit sous des noms divers, comme naevus a pernione, dermatite de congelazione, lupus lymphaticus, telangiectasies suivant des engelures, lymphangiectasies of the hands and feet in children, verrues télangiestasiques des lésions dermatologiques, que, plus tard, Traub et Tolmach, dans leur article publié en 1931, dans les « Archives of Dermatology and Syphilology », ont rattaché à des cas authentiques d'angiokératomes de Mibelli.

Depuis la première description, de nombreux cas furent rapportés dans la littérature. Nous citerons simplement les cas signalés en France (Deydier et Audry, Brocq, Thibierge en 1892, Dubreuilh, Escande, Audry en 1893, Leredde et Haury en 1898, Leredde et Pautrier en 1902, Pautrier en 1904, De Beurmann et Gougerot en 1905, Queyrat en 1923, Hudelo, Caillaud et Chabrun en 1925, Nicolas et Rousset en 1933, Milian et Périn en 1931, Gaté, Bondet et Moindrot en 1947, Thibaut en 1949).

Clinique.

Les angiokératomes de Mibelli surviennent en général chez des enfants ou des adolescents de constitution chétive, sujets aux engelures et à l'acrocyanose. Ils se caractérisent classiquement par l'apparition à l'extrémité des doigts et des orteils généralement et plus rarement sur le dos des mains et des pieds et au niveau des coudes et des genoux, de petites papules surélevées hyperkératosiques en surface, de couleur variant du rouge sombre au rouge violacé et allant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une pointe d'épingle, indolores habituellement. Ces éléments peuvent confluer et former ainsi des papules beaucoup plus importantes. Ils peuvent persister un temps indéterminé ou bien alors disparaître quelques mois après leur apparition. Ils entraînent des troubles à type de paresthésies des extrémités et ont été considérés longtemps, à la suite notamment de Leredde, Milian et Pautrier, comme des tuberculides cutanées, car ces auteurs avaient noté la fréquence des cas d'angiokératomes chez les sujets atteints de tuberculose, mais, depuis, on a vu l'affection se développer chez les individus dont les réactions à la tuberculine étaient négatives et cette opinion n'est plus guère admise aujourd'hui.

On signale des localisations atypiques des angiokératomes de Mibelli : au niveau du lobule de l'oreille (Pringle 1911, Milian et Périn 1931), sur la corde vocale droite (Moure 1894), sur les bras (Grouven 1906), sur le globe oculaire (Sutton 1911), dans le sillon balano-préputial (Azorin 1949).

Description histologique des lésions.

1° Altérations dermiques.

On note dans la partie supérieure du derme des dilatations atteignant les capillaires artériels et veineux des papilles dermiques. Ces dilatations forment de véritables lacunes et lacs sanguins contenant du sang normal ou parfois des caillots fibrineux. Leur forme est ovale ou plus ou moins arrondie ; elles sont parfois parcourues par des cloisons de refend. Au début de leur évolution, elles sont limitées par les cellules endothéliales des capillaires mais, peu à peu, celles-ci dispa-

raissent et les cavités sont directement bordées par le tissu conjonctif dermique. Il peut exister autour de ces dilatations une infiltration du tissu conjonctif par des lymphocytes et des polynucléaires, mais ce caractère n'est pas constant ; et, en règle, il n'y a pas d'infiltrats dermiques ; les glandes sudoripares ne comportent aucune altération, mais leur conduit peut être oblitéré au moment de la traversée de l'épiderme. La membrane basale est déformée et peut être rompue.

La coloration de Weigert qui colore les fibres élastiques montre que celles qui entourent les parois capillaires sont irrégulièrement disposées et fragmentées par endroits, d'où la facilité avec laquelle ces petits vaisseaux se laissent dilater. Cependant, on ne peut pas dire si la dilatation est primitive et entraîne secondairement une rupture des fibres élastiques ou si, au contraire, le processus comporte d'abord l'altération du tissu élastique.

2° Altérations épidermiques.

L'épiderme est fortement hyperkératosique et épaissi ; cet épaississement se fait surtout au dépens de la couche cornée ; la couche de Malpighi, la couche claire et la couche granuleuse ne montrent que très peu d'altérations.

Etiologie de ces lésions.

Les traumatismes fréquemment répétés au niveau des extrémités et l'action du froid semblent pouvoir jouer un rôle dans l'étiologie de ces altérations histologiques ; mais il ne faut pas perdre de vue qu'il existe certainement une déficience congénitale du système vasculaire, comme le montrent les cas rencontrés chez plusieurs membres d'une famille et aussi un terrain altéré du point de vue endocrinien.

DIAGNOSTIC.

Diagnostic positif :

Il ne présente pas de difficultés.

Diagnostic différentiel :

Les angiokératomes de Mibelli doivent être distingués :

Surtout des verrues vulgaires, car celles-ci siègent souvent au niveau des doigts, mais elles ont en général, une coloration grisâtre et sont hérissées de saillies villeuses ; leur coloration ne se modifie pas à la vitro-pression.

— Des angiomes. Ceux-ci ne sont jamais surélevés, sauf les angiomes tubéreux, et n'ont pas un aspect verruqueux ; d'autre part, les angiokératomes de Mibelli n'affectent jamais

la forme des angiomes stellaires, c'est-à-dire de petits points rouges vifs d'où partent de fines télangiectasies radiées, ne sont jamais étendus en nappe comme les angiomes plans et ne sont jamais aussi saillants et aussi volumineux que les angiomes tubéreux.

— Des points rubis qui surviennent généralement vers le milieu de la vie ne s'accompagnent pas de réaction hyperkératosique et sont généralement situés sur le thorax et en très petit nombre.

— De la forme verruqueuse du lymphangiome circonscrit qui est formé de petites vésicules lymphatiques contenant un liquide clair et qui sont enfoncés profondément.

— Des purpuras ; ce diagnostic a déjà été envisagé pour la maladie de Fabry.

III. — L'angiokératose de Fordyce.

Historique.

Les angiokératoses du scrotum ou angiomes du scrotum type Fordyce ont été décrites pour la première fois en 1896, par Fordyce. Ils ont été longtemps considérés comme des localisations atypiques des angiokératomes de Mibelli, mais, à cause de leur siège, non pas aux extrémités, mais sur le scrotum, et de leur survenue à partir de l'âge moyen de la vie chez des malades n'étant pas sujet aux engelures, de nombreux auteurs, tels que Hudelo, Caillaud et Chabrun en 1925, Wile et Belote en 1928, Traub et Tolmach en 1930, pensèrent qu'il valait mieux distinguer ces deux affections, peu différentes au point de vue histologique. Pour cette raison, en 1946, Saul S. Robinson et S. Tasker de Chicago, dans une étude de la question, proposèrent de substituer au terme angiokératome du scrotum, prêtant à confusion avec l'affection décrite par Mibelli, le terme d'angiome du scrotum, d'autant plus justifié que, très souvent, l'hyperkératose est très discrète et parfois absente dans les lésions scrotales.

On comptait, en 1946, 34 cas signalés dans la littérature mondiale, mais il est certain que très peu d'auteurs ont décrit une lésion aussi banale.

Clinique.

Les angiomes du scrotum ou angiokératomes du scrotum sont de petites papules légèrement surélevées et un peu rugueuses au toucher, disposées le long des veines et des capillaires du scrotum, de coloration du rouge sombre ne s'effaçant pas complètement à la vitro-pression. Ces petits

éléments surviennent chez les sujets à l'âge moyen de la vie (les cas publiés dans la littérature s'échelonnent entre 28 et 71 ans avec une très nette prédominance après 35 ans) et n'ayant pas d'antécédents d'engelures. Le malade ne s'aperçoit qu'accidentellement ou bien souvent ce n'est qu'au cours d'un examen médical systématique que l'on découvre des lésions ; parfois, cependant, celles-ci peuvent être mises en évidence par un prurit assez intense qui attire l'attention du malade ; bien souvent, à l'origine, il y a gêne de la circulation veineuse entraînant une hyperpression sous la forme de varicocèle, de tumeurs de l'épididyme, de hernie ou de traumatismes après cure radicale de hernie, mais il faut encore, là, faire une part à une déficience congénitale du système vasculaire. C'est, en quelque sorte, une angiokératose sénile pour l'opposer à l'angiokératose de Mibelli qui survient de préférence chez des sujets jeunes.

Histologiquement.

Au point de vue histologique, les lésions diffèrent peu de celles de l'angiokératome de Mibelli. On trouve dans le derme dans la région sous-papillaire de vastes espaces sanguins remplis de sang ou parfois de caillots en voie d'organisation conjonctive, bordés par une assise continue de cellules endothéliales en communication avec des veines dilatées du derme profond qui, dans le cas rapporté par Nicolas, Massia et Dupasquier, étaient le siège en de nombreux endroits de thromboses étendues en voie d'organisation. Il n'existe pas de signes inflammatoires autour des cavités.

La coloration de Weigert ne montre aucune altération du tissu élastique. Au point de vue épidermique, il existe en général de l'hyperkératose, mais celle-ci, et ceci pour opposer les angiomes du scrotum aux angiokératomes de Mibelli, est la plupart du temps, modérée. Bien souvent elle n'est pas évidente à l'inspection des lésions et ne peut être décelée qu'à l'examen histologique. Cette hyperkératose est interprétée par Sutton comme « une tentative de la nature pour prévenir la dilatation ultérieure et la rupture possible des vaisseaux atteints ».

Diagnostic différentiel.

Les angiomes ou angiokératoses du scrotum doivent être distingués :

— des angiokératomes de Mibelli ; mais la localisation classique, l'âge du sujet et la présence dans les antécédents d'engelures permettent de séparer les deux affections ;

— des angiomes banaux ; mais ce diagnostic a déjà été envisagé pour les angiokératomes de Mibelli.

CHAPITRE IV

Discussion des cas présentés.

1° Maladie de Fabry.

Notre cas est un cas typique ; il présente, en effet, les grands signes majeurs :

— signes cutanés ; lésions angiokératosiques diffuses dans les territoires cutanés, mais à maximum au niveau de la ceinture ;

— troubles paresthésiques des extrémités ;

— présence d'un complexe cardio-vaso-rénal et surtout rénal avec albuminurie, œdème et présence de corps biréfringents dans les urines. Le cœur, par contre, paraît peu touché : pas d'hypertension artérielle, électro-cardiogramme normal. A noter, de plus : note familiale probable, bien que non absolument prouvée.

2° Angiokératose de Mibelli.

Là encore, les lésions sont confirmées par une biopsie, mais n'y a-t-il pas autre chose que de simples lésions cutanées ? On est en droit de se demander si les symptômes généraux présentés par ce malade n'ont pas un rapport avec les altérations dermatologiques. Rappelons que le malade avait été hospitalisé pour toute une série de troubles pour lesquels une explication satisfaisante n'a pu être donnée : troubles d'ordre nerveux (céphalées, étourdissements, éblouissements, paresthésies). Il est à noter que Brown et Milne signalent que leur malade atteint d'angiokératose de Fabry présentait des vertiges et de la dyspnée.

Enfin, ce qui est plus troublant, il y a eu, par deux fois, albuminurie, mais on n'a pas pu mettre en évidence, par les différents examens, un déficit rénal réel ; le lipidogramme a montré un pic bêta-lipidique important en position migration rapide ; une radio du crâne a montré un discret aspect cérébriforme de la région frontale et temporo-occipitale sans modifications de la selle turcique ; l'électro-encéphalogramme donne un rythme de fond à 9/9, 5-C/S, avec très importante réponse à la S.L.I. à maximum gauche, concluant à une altération ou à une importante dysfonction des formations du tronc cérébral.

Il y a toute une petite série d'anomalies qui, si elles n'apportent pas la conviction, demeurent néanmoins assez suspectes.

Il ne pouvait pas être, évidemment, question de pratiquer une artériographie cérébrale pour prouver la réalité d'un foyer angiomateux irritatif cérébral.

En conclusion, il nous semble cependant que ce malade doit être surveillé et qu'il n'est pas impossible que chez lui ne se manifeste plus tard et nettement des signes d'une angiokératose diffuse. Rappelons que, dans le cas de Fabry, l'albuminurie ne fut constatée que 17 ans après les lésions cutanées.

3° Les angiokératoses type Fordyce.

Dans le premier cas, on note également des troubles de la série nerveuse ; il s'agit d'une affection dégénérative du système nerveux atypique évoquant la possibilité d'une sclérose multiloculaire. On relève au fond d'œil des verrucosités papillaires et une lipémie à 12 gr.

On peut se demander légitimement s'il n'existe pas un rapport certain, quoique difficile à définir, entre le syndrome neurologique quelque peu atypique et les manifestations dermatologiques, d'autant plus que la modification de la lipémie évoque un processus généralisé à tout l'organisme.

Dans le deuxième cas, il n'y a rien à retenir.

En conclusion, nous ne pouvons rien affirmer, nous rapportons simplement des faits. Rappelons, cependant, que le cas de maladie de Fabry, de Duperrat et Pluvinage présentait une hémiplégie.

4° Les angiokératoses périméatiques.

Il s'agit là de deux cas vraiment très limités et il aurait été surprenant que l'on trouve quelque chose au point de vue général. Il est, en effet, logique à priori d'admettre que plus une angiokératose est diffuse dans le territoire cutané, plus elle a des chances d'être accompagnée de signes de diffusion interne.

Ces deux cas nous permettent cependant de souligner un fait. Frappés par la similitude de ces deux cas, survenus chez deux militaires circoncis, nous avons fait le rapprochement avec le cas de la maladie de Fabry et le cas d'angiokératose de Mibelli survenus eux aussi dans un contexte racial particulier (Arabes ou Israélites d'Afrique du Nord). Aussi soulignons-nous ce fait, attendant qu'il soit confirmé ou infirmé par d'autres.

Conclusions

1° Nous apportons le troisième cas français de maladie de Fabry ou angiokeratoma corporis diffusum. Notre malade présentait le tableau classique avec les lésions cutanées, les troubles paresthésiques des extrémités et le complexe cardio-vaso-rénal à prédominance rénale dans notre cas.

La maladie de Fabry tire son originalité de plusieurs points :

— elle est rare, puisque seulement une vingtaine d'observations sont signalées dans la littérature mondiale ;

— elle dépasse le cadre de la dermatologie pour entrer dans celui de la médecine générale et plus particulièrement dans celui des thésaurismoses et se rapproche ainsi des maladies par surchage lipidique, comme la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Gaucher et la maladie de Schüller-Christian ;

— sous l'apparence d'une affection dermatologique essentiellement bénigne, elle cache une maladie grave à évolution inexorable et dont on ne connaît pas de traitement efficace.

2° Nous rapportons les observations de différentes angiokératoses (angiokératoses de Mibelli, de Fordyce, angiokératoses périméatiques). Dans ces angiokératoses, les lésions cutanées sont tellement semblables de visu aux lésions de la maladie de Fabry que nous nous sommes demandés si ces altérations cutanées ne s'accompagnent pas, elles aussi, d'atteinte générale de l'organisme. Cette idée n'a rien d'original car la coexistence de malformations vasculaires (angiomes, en particulier) cutanées et profondes est classique. Néanmoins, c'est, semble-t-il, la première fois, à notre connaissance, que la possibilité de maladie générale est posée à propos des angiokératoses de Mibelli et de Fordyce, et que des malades sont systématiquement examinés dans ce but.

3° Dans le cas d'angiokératose de Mibelli où les lésions cutanées étaient d'ailleurs étendues, il n'est pas impossible que les symptômes présentés puissent être expliqués par une diffusion interne de l'affection ; dans le cas n° 1 d'angioké-

ratose de Fordyce, par contre, nous n'avons relevé qu'une probabilité très faible et, dans les trois autres cas (cas n° 2 d'angiokératose du scrotum et cas d'angiokératoses périméatiques), nous n'avons pas pu mettre en évidence de troubles d'ordre général.

4° En définitive, nous n'avons pu apporter aucune preuve formelle, mais peut-être ces malades doivent-ils être mis sous surveillance longtemps ; en effet, il ne faut pas oublier que, dans le premier cas de maladie de Fabry, les lésions viscérales ne sont apparues que de nombreuses années après les lésions cutanées.

5° Enfin, il y a peut-être lieu d'insister sur le facteur racial ; en effet, deux de nos malades sont isréalites, un est un isréalite probable, l'autre est un Nord-Africain. Ce caractère n'a pas été signalé jusqu'ici.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen, *Le Président du Jury,*

Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille.

Bibliographie

AGUILERA L. et OYAMBURU L. — Angiokeratoma of scrotum. — *Actas Dermo. Sif.*, 33, 438, 1940.
10, 113, 1898.

ANDERSON W. — A case of « angiokeratoma ». — *Brit. J. Dermat.*,

AUDRY. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 4, 381, 1893.

AZORIN. — *R.M.C.A., août* 1949.

BAGNOLI N. — Considérations sur un cas d'angiokeratome. — *Archivio italiano de Dermatologia, sifilografia et venerologia*, vol. VI, fasc. 3, p. 287, 1930.

BARKER L.-P. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 38, p. 455, 1938.

BAZEX A. — Les xanthogranulomatoses. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et* Syph., 1954, 61, p. 424.

BAZIN. — Affections cutanées artificielles (naevus a pernione). — Paris, Delahaye, 1862.

BECHET P. — Multiple disseminated angioma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 46, 163, 1942.

BESNIER E. — Dans une discussion de Brocq M.-L. : un cas d'angiokeratome. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 3, 821, 1892.

BETTMANN. — *Dermat. Ztschr.*, 53, 38, 1925.

BRANDWEINER. — *Wien. Med. Wehnschr.*, 19, 1.263, 1912.

BREDA. — *Gior. Ital. d. Mal. Ven.*, 16, 159, 1881.

BORDA J.-M., RAIMONDI C., STRINGA S.-G. — Angiokeratoma corporis diffusum de Fabry et angiokeratose du scrotum. — *Archivos Argentinos de Dermatologica*, t. 4, n° 2, 1954, pp. 562-563.

BROCQ. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 3, 819, 1892.

BROWN et MILNE. — Diffuse angiokeratoma : report of 2 cases with diffuse skin changes, I with neurological symptoms and splenomegaly. — *Glasgow M. J.*, 33, 361, 1952.

BRUCKLER. — Angiokeratom, Kor. Bl. d. mechleub. — *Aerztever Rostock*, 1913, p. 841.

BUSCHKE. — *Monatschr. f. Dermat.*, 35, 357, 1902

CALAS, MATHURIN et MAZAUD. — Un cas d'angiokératose type Mibelli. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph*, séance du 14-11-57.

CHARGIN. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 15, 489, 1927.

COLCOTT FOX. — *Westminster Hosp. Rep.*, 1888, p. 125.

COLCOTT FOX. — *Illustrated Mad. News*, 1889, p. 73.

COLE H.-N. et DRIVER J.-R. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 61, p. 523, 1950.

COMMUM. — L'angiokeratose de Fabry. — Thèse, Paris, 1956.

CORSON E.-F. — Angiokeratoma (Fordyce). — *Arch. Dermat. and Syph.*, 49, 202, 1949.

COTTLE. — *St Georges Hosp. Rep.*, p. 768, 1877.

CROCKER. — *Brit. Jour. Dermat.*, 1891.

DE BEURMANN et GOUGEROT. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 6, 875, 1905.

DEYDIER et AUDRY. — *Lyon Méd.*, 70, 323, 1903.

DIETRICH. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 38, 157, 1938.

DOHI. — *Mitt. d. med. Gesellsch. zu Tokyo*, 1900 ; cité par Matsumato. — *Urol. et Cutan. Rev.*, 23, 24, 1919.

DORE. — *Brit. J. Dermat.*, 25, 323, 1903.

DOSTROVSKY A. et SACHER F. — Abortive form or early form of angiokeratoma. — *Dermatologica*, t. 96, n° 6, pp. 412-417, 1948.

DUBREUILH. — *Ann. de la Polyclinique de Bordeaux*, 1, 50, 1889.

DUBREUILH. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 4, 379, 1893.

DUPERRAT. — Etude des angiomes, tumeurs évolutives, essai de classification. — Thèse, Paris, 1938.

DUPERRAT, PLUVINAGE, GUILAINE. — Angiokeratose diffuse de Fabry avec hémiplégie. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 oct. 1956.

DUPERRAT. — Angiokeratome hémorragique de la face. — *Pr. Méd.*, 64, 593, 1956.

ESCANDE. — Thèse, Toulouse, 1893.

ESSER H. — *Dtsch. Wschr.*, 75, 21/707, 1950.

FABRY J. — Ein Beitrag zur Kenntnis der purpura haemorragica nodularis (Purpura papulosa hemmorrhagica Hebrae). — *Arch. Dermat. u. Syph.*, 43, 187, 1898.

FABRY J. — Zur Klinik und Atiologie des Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. u. Syph.*, 123, 294, 1916.

FABRY J. — Uber einen Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken. — *Oberschenkel. Dermat. Zischr.*, 22, 1, 1915.

FABRY J — Weiterer Beitrag zur Klinik des Angiokeratoma naeviforme (Naevus angiokeratosus). — *Dermat. Wohnschr.*, 90, 339, 1930.

FALCK L. — Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit vasorenalem Symptomen. Komplex. — *Sammlung Seltener Klinisch Falle*, 9, 20-31, 1955.

FERNANDEZ et LAPALUCCI. — *Rev. Asoc. Med. Argent.*, 50, 214, 1937.

FESSAS P., WINTROBE M.-M., CARTWRIGHT G. — Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). — *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 95, 469-481, mars 1955.

FORDYCE. — Angiokeratoma of the scrotum. — *J. Cutan. Dis.*, 14, 81, 1896.

FREY. — *Dermat. Ztschr.*, 1, 16, 1893.

FROHWEIN. — *Monatschr. F. Prakt. Dermat.*, 42, 345, 1906.

FUSH. — Naevus angiokeratosus. — *Dermat. Wohnschr.*, 89, 1.815, 1929.

GADRAT J. — L'hyperlipémie essentielle. — *Bull. Soc. fr. dermat. et syph.*, p. 424, 61, 1954.

GARB J. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 761, 62, 1950.

GATE M., BONDET P., MOINDROT R. — Angiokeratomes de Mibelli. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, p. 219, 1947.

GEBERT. — *Monatschr. f. Prakt. Dermat.*, 22, 517, 1896.

GOLDSCHLAG. — *Dermat. Wehnschr.*, 80, 321, 1925.

GOLDSMITH et HARGREAVES A. — Angiokeratoma systematised. — *Royal Society of Medicine* (section of Dermatology), Royal Society of Medicine (section of Dermatology), 17 avril 1947, the *British Journal of Dermatology and Syph.*, t. 60, n° 2, fév. 1948.

GOUGEROT M., BLUM P. et BRALEZ. — Angiokeratomes de Mibelli plantaires et tuberculides nodulaires et papulonecrotiques des jambes. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, p. 610, 23 avril 1931.

GRAHAM J.-C. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 65, 49, 1944.

GREENBAUM S. — A case for diagnosis (angiokeratoma ?). — *Arch Dermat and Syph.*, p. 419, 57, 1948.

GROUVEN. — Verhandl. f deutsch. — *Dermat. Gesellch. IX Kongress*, p. 327, 1906.

GUNTHER H. — Anhidrosis und Diabetis insipidus. — *Ztschr. Klin. Med.*, 78, 53, 1913.

HALTER — Angiomatiosis miliaris. — *Zentrall. Haut. und*

GRUALTGER, — Angiomatfosis nuliario zentrall. — *Haut. und geschlechts Kr.*, 66, 291, 1940-41.

HARRIS. — *J. Cutan. Dis.*, 35, 842, 1917.

HEAD G.-D. — Multiple hemangiomas of the skin associated dyspituitarism. — *Arch. Int. Méd.*, 20, 24, 1917.

HIRSCH. — Contribution à l'étude de l'étiologie de l'angiokeratome de Mibelli. — *Przeglod Dermatologiczny*, t. 30, n° 1, p. 29, 1935.

HISTINGARTEN A.-M. — Contribution à l'étiologie et à la pathogénie de l'angiokératome de Mibelli. — *Roussky Vestnik dermatologuii*, t VII, n° 2, pp .123-133, 1930.

HOLZ H. et LOHET H. — Kamisticher Beitrag zum Naevus angiokeraticus. — *Zeitschrift für Haut und geschlechts Krankheiter*, t. 5, n° 4, pp. 133-138, 1948.

HORNBOSTEL H., SPLER W., ROCH H. et SCRIBA K. — Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vasorenalem Symptomen. Komplex als allgemeine Erkrankung anl dem Boden ciner Thesanriomose. — *Hantarzt*, 1, 183, 1950.

HORNBOSTEL H., SPIER W. et KOCH H. — Angiokeratoma corporio diffusum universale (Fabry) mit kardio-vasorenalem Symptomen. Komplex als Allgemcinverkreinhrung. — *Arztto Wohnschr.*, 6, 49, 1951.

HORNBOSTEL H. — Las Angiokeratom corporio diffusum universale mit kardio-vasorenalem Symptomen-Komplex als renartige thesanriomose form. — *Helvet. med. Acta*, 19, 388, 1952.

HORNBOSTEL H. et SCRIBA K. — Zur diagfnostik des Angiokeratoma Fabry mit kardio-vaso-renalem Symptomen Komplex als Pliosphatid-splichening-hreirihbeit durech Probeexusion du Haut-Kin. — *Wohnoclir*, 31, 68, 1953.

HUDELO, CAILLAUD et CHABRUN. — Angiokeratome type Mibelli. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 32, 208, 1925.

ISAAC. — *Monatodn. b. Praht. Dermat.*, 25, 627, 1897.

ISAAC. — *Archo. b. Dermat. n. Syph.*, 117, 208, 1913.

ITO. — *Jap. Ztochro b. Dermat. n. Urol. f.*, 544, 1908.

Izak. — Angiokeratoma o fthe scrotum (Fordyce). — *The kelo journal of Medecine*, t. 1, n° 1, pp. 61-68, 1952.

Joseph. — *Dermat. Ztoclu.*, 1, 16, 1893.

Jung H.-D. — Individual pathologioche Betrachtungen neler Aetologie and Pathogenese des Angiokeratoma Mibelli an Hand eines ungewöhnlich generalisert en Falles. — *Arch. f. Dermat. n. Syph.*, t. 188, n° 6, page 770, 790, 1950.

Kanof B. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 437, 74, 1956.

Kaminsky A., Viglioglia P. et Bosq P. — Angioqueratoma de Mibelli. — *Revista argentina de dermatorifilografia*, t. 35, n°s 2-3, pp. 169-176, avril-sept. 1951.

Kamma Bang. — Two cases of angiokeratoma corporis circumscriptum — *Acta Dermato-Venerologica*, vol. 27, fasc. 5, 1947.

Koch H. — Angenverandemhgen beim Angiokeratoma universale Fabry. — *Ber. Dentsch popht. Gesellsch.*, 55, 357, 1950.

Koch H. — *Zbl. Hantkrkh.*, 76, 390, 1951.

Korakiewicz. — Angiokeratome atypique (Waetypowce yostac Rajowia). — *KrawejoPrzeglad Dermatologii i Wenerologi*, t. 4, n° 3, pp. 223-226, mai-juin 1954.

Kurt. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 490, 34, 1936.

Leredde et Haury. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 10, 177, 1898.

Leredde et Haury. — Angiokeratoma. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 9, 384, 1898.

Leredde et Milian. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 9, 1.095, 1898.

Leredde et Pautrier. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 13, 35, 1902.

Leri, Tzanck et Péron. — *Bull. Fr. Dermat. et Syph.*, 90, 353, 1923.

Levine B. et Hecht H. — A case for diagnosis (Angiokeratoma ?). — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 122, 47, 1943.

Libermann S.-L. — Contribution à la casuistique de l'angiokeratome naeviforme. — *Roussly Vestnik Dermatolognii*, t. VIII, n° 9, pp. 746-750, nov. 1950.

Lipman, Cohen E. — Angiokeratoma. — *Brit. J. Dermat. c. sif.*, 73, 747, 1932.

Littmann et Levine. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 23, 177, 1931.

Madden J.-F. — Generalised angiomatorio (telanyrectarie). — *J.A.M.A.*, 102, 442, 1934.

Mafart, Mathurin et E. Calas. — A propos d'un cas d'angiokératose de Fabry. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, séance du 14-11-57.

Maki. — *Japo Ztocln. f. Dermat. u. urol.*, 12, 8, 1912.

Martenstein H. — Angiokeratoma corporis diffusum bei einem 20 jalne alten. — *Marin. Dermat. Wohnocln.*, 103, 1.477, 1938.

Matras A. — Angiokeratoma naeviforme scrotr. — *Zentralbl. f. Hant - u yeschle chtohr*, 35, 345, 1930.

Mgnelnow et Kachinski. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, VII°, S, E, V, n° 12, p. 1.076, déc. 1934.

Mibelli. — *Gior. Ital. d. Mal. Ven.*, 24, 285, 1889.

Mibelli. — *Gior. Ital. d. Mal. Ven.*, 26, 159, 1891.

Michelson H. — Angiokeratoma of the tonyne. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 13, 578, 1926.

MILIAN et PÉRIN L. — Angiokeratoma du pavillon de l'oreille. — *Rev. Fr. de Dermat. et de Venero.*, 7e année, n° 4, pp. 210-phosphatid-splichening-hreirihbeit durech Probeexusion 213, avril 1931.

MOURE. — *Rev. de Laryng.*, 13, 913, 1894.

MUCHA. — *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 96, 342, 1909.

NANTA et BAZEX. — Les dyslipoïdoses en dermatologie. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 8e série, 3, pp. 206-221.

NANTA H. — Les conceptions actuelles des xanthomatoses (Journées dermatologiques de Toulouse). — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 1954, 61, pp. 401-454.

NETHERTON E.-W. — A case for diagnosis (angiokeratoma or multiple angioma ?). — *Arch. Dermat. and Syph.*, 29, 965, 1934.

NIEDELMANN M.-L. et BLEIER H.-A. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 395, 63, 1951.

NICOLAS J., MASSIA G. et DUPASQUIER D. — Sur un cas d'angiomes multiples acquis du scrotum (angiokeratomes avec hémorragies). — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 2, 481, 1921.

NICOLAS J. et ROUSSET J. — Angiokeratome de Mibelli. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, p. 658, 1933.

OLIVIER M. et VAILHE J. — Hyperkeratoses développéeés au-dessus d'éléments purpuriques et ayant réalisé l'aspect clinique d'angiokeratomes de Mibelli. — *Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.*, p. 582, 1951.

PARISI P. — Angiomatosi cutis universalis o angiokeratoma corporis diffusum (un caso in soggette iposurrenalico). — *Arch. Ital. Dermat. sif.*, 20, 180, 1947.

PAROUNAGIAN M.-B. — Angiokeratoma of scrotum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 33, 598, mars 1936.

PASTORINO A. — Considérations sur un cas d'angiokeratomes de Mibelli après opothérapie ovarienne. — *Il Dermatosifilografo*, année 11, n° 9, sept. 1936, p. 455.

PAUTRIER. — *Arch. f. Dermat.*, 69, 145, 71, 572, 1904.

PAYENNEVILLE M.-H. — Angiokeratose diffuse. — *Ann. Dermat. et Syph.*, p. 491, 1946.

PEGNI A. — Angiokeratome de Mibelli. — *Ecos espanoles de dermatologia y sifiliografia*, 6e année, n° 63, p. 168, déc. 1930.

PERPIGNANO. — Un caso de angiokeratoma of del Mibelli. — *Gior. Ital. di Dermat. et sif.*, 81, 1.003, 1940.

PIFFAULT. — De l'angiokeratome. — Thèse, Paris, 1896.

PITTELKOW R.-B., KIERLAND R.-R. et MONTGOMERY H. — Angiokeratoma corporis diffusum. A.M.A. — *Arch. of. Dermat.*, 72, 556, à 561, déc. 1955.

PITTELKOW R.-B., KIERLAND R.-R. et MONTGOMERY H. — Angiokeratoma corporis diffusum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 75, p. 768, 1957.

PITTELKOW R.-B., KIERLAND R.-R. et MONTGOMERY H. — Polariscopic and histochemical studies in angiokeratoma corporis diffusum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 76, pp. 59 à 65, juillet 1957.

PLANNER — *Wien. Med. Wohnschr.*, 63, 24-25, 1913.

POMPEN A.-W.-M., RUITER M. et WYERS H.-J.-G. — Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign. of unkowm internal disease two autopsy reports. — *Acta Med. Scandin.*, 128, 234, 1947.

PRICE J.-A. — Angiokeratoma corporis diffusum. — *Brit. J. Dermat.*, 67, 105-109, 1955.

PRINGLE. — *Brit. J. Dermat.*, 2, 209, 1891.

PRINGLE. — *Monatschr. f. prakt. Dermat.*, 13, 11, 1891.

PRINGLE. — *Proc. Roy. Soc. Med.* (Sect. Dermat.), 6, 76, 1913.

PUSEY. — *J. Cutan. Dis.*, 37, 274, 1919.

QUEYRAT. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 30, 327, 1923.

RAMOS J.-E., SILVA M.-D. — Lipid proteinosis (Urbach-Wiethe). — *Arch. Dermat. and Syph.*, pp. 301-322, mars 1943.

RAU. — *Monatschr. f. prakt. Dermat.*, 4, 439, 1905.

RICHTER W. — Ueber ein Angiokeratoma der Zunge. — *Dermat. Wohnschr.*, 80, 574, 1923.

ROBBA G. — Su un caso di angiocheratoma corporis diffusum (Fabry). — *Bol. Se. Reg. Soc. Ital. Dermat. e sif.*, 14, 223, 1936.

ROBINSON S.-S. et TASKER S. — Angiomes of the scrotum (Angiokeratoma Fordyce). Compilation of cases and discussion of nomenclature. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 54, 667-674, 1946.

ROBINSON S.-S. et TASKER S. — Hemangiomes of the scrotum (Angiokeratoma of Fordyce ?). — *Arch. Dermat. and Syph.*, 56, p. 399. 1947.

RUITER M. et POMPEN A.-W.-M. — Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit kardio-vaso-renalem Symptomen-Komplex bei 3 Brudein. — *Arch. Dermat. u Syph.*, 179, 164, 1939.

RUITER. — *Ned Tijdschr. Geneesk*, 90, 1747, 1946.

RUITER, POMPEN A.-W.-M. et WIJERS H.-J.-G. — *Dermatologica*, 94,

RUITER, POMPEN A.-W.-M. et WYERS H.-J.G. — *Dermatologica*, 94, 1, 1947.

RUITER M. — *Ned Tijdschr. Geneesh*, 1, 3, 184, 1951.

RUITER. — Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry als symptom einer phosphatidspeicherungskrankheit. — *Der Hautarzt*, année 3, pp. 557-559, 1952.

RUITER. — Angiokeratoma corporis diffusum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, pp. 21-27, 68, 1953.

RUITER, SCRIBA K. et coll. — *Hautarzt*, 1, 183, 1950, et *Klin. Woch*, 68, 1953.

RUITER M. — Histological investigation of the skin in angiokeratoma corporis diffusum in particular with regard to associated disturbance of phosphatid metabolism. — *Dermatologica*, 109, 273-286, 1954.

RUITER. — Some further observation in angiokeratoma corporis diffusum. — *Brit. J. Dermat.*, 69, n° 4, avril 1957.

RUSSEL B. — *Brit. J. Radiol.*, 24, 198, 1951.

SANDRAI et BAZEX — Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique des lipoïdoses cutanées. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 8e série, pp. 166-202 et 241-272, 1941.

SCHEUER. — *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 98, 251, 1909.

SCHMIDT O — Angiokeratoma ? — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 1.033, 60, 1949.

SCRIBA. — Zur Pathogenese des angiokeratoma corporis diffusum. — *Verhandl Deutsh. Gesell. Path.*, p. 221, 1950.

SECHEYRON. — *Arch. Gén. de Méd.*, 3, 418, 1886.

SENEAR. — *J. Cutan. Dis.*, 35, 842, 1917.

SERRA J.-B., D'ANGELO J.-M. et CASTANEDECOUD A. — Angioqueratoma del escroto. — *Rev. Argent. Dermatosif*, 26, 1.218, 1942.

SIBLEY. — *Proc. Roy. Soc. Med.* (Section Dermat.), 9, 121, 1915.

SIBLEY. — Case for diagnosis. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 2, 70, 1918.

SIGUIER, DUPERRAT, BETOURNE et HAHAUT. — Angiokeratose de Fabry, expression cutanée d'une maladie générale nouvellement individualisée. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 mars 1956.

STEIN L.-J. — Etiologie de l'angiokeratome de Mibelli. — *Dermat. Ztschr.*, 66, 320, 1933.

STEINER L. et VOERNER H. — Angiomatosis miliaris, « Eine idiopathische Gefasser krankung ». — *Deutsche Arch. Kin. Med.*, 96, 105, 1909.

STILLIANS. — Epidermolysis bullosa. Angiokeratoma ? — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 687, 1935.

STILLIANS. — Angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 397, 33, 1936.

STUMPKE. — Ein Fall von angiokeratoma corporis diffusum. — *Arch. Dermat. u. Syph.*, 121, 291, 1915.

SUTTON R.-L. — A clinical histopathologic study of angiokeratoma of the scrotum. — *J.A.M.A.*, 56, 189. 1911.

SWEITZER S.-E. — Angiokeratoma of the scrotum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 45, 625, 1942.

TAGUCHI Y. — Uber den ersten Fall von Angiokeratoma corporis diffusum in Japan. — *Dermat. Wchnschr.*, 107, 128, 1938.

THIBAUT M.-D. — Angiokeratomes de Mibelli en placards dans le domaine du nerf grand sciatique droit. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, p. 501, 1949.

THIBIERGE. — *Ann. de Dermat. et Syph.*, 3, 1.139, 1892.

TOMASONE. — *Riforma Med.*, 40, 1.057, 1924.

TOURAINE. — Rapport sur les capillarités. — *Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.*, juillet 1937.

TOURAINE. — Lipoïdoprotéinose de la peau et des muqueuses (Maladie d'Urbach-Wiethe). — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, pp. 273-286, 47, 1940.

TOUTON. — *Verhandl. d. Deutsch. Dermat. Gesellsch.*, 6, 375, 1899.

TOYAMA. — *Jap. Ztschr. f. Dermat. u. Urol.*, 7, 194, 1907.

TRAUB E.-F. et TOLMACH A. — Angiokeratoma : comprehensive study of the litterature and report of a case. — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 39, 24/1, 1931.

TROWBRIDGE. — *J.A.M.A.*, 57, 1.130, sept. 1930.

TRUFFI. — *Gior. Ital. d. Mal. ven.*, 37, 712, 1902.

TUMA J. et HALACKA K. — Angiokeratoma corporis diffusum. — *Zentrabl. Haut. u. Geschlectskr.*, 62, 14, 1939.

URBACH et WIETHE. — *Virchows Arch.*, 273, 285, 1929.

VACHON R., MOINDROT, CHAMARD. — Maladie de Fordyce avec éléments géants. — *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, p. 71, 1949.

VIGNE P. — Naevi caverneux keratosiques du scrotum. — *Bull. Soc. Dermat. et Syph. Lyon*, 18, 12, 1930.
Dermat. et Syph. Lyon, 18-12-1930.

VOLAVESEK — Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). — *Dermat. Wonnschr.*, 111, 800, 1940.

WAY S.-C. — Histopathology of angiokeratoma. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 22, 301, 1930.

WEICKSEL J. — Angiomatosis. bzw. Angiokeratosis universalis (einesehr seltene Haut. und Gefasskrankheit). — *Deutsohe Med. Wohnschr.*, 51, 898, 1925.

WILE U.-J. et BELOTE G.-H. — Angiokeratoma : a confused clinical and pathologie picture. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 18, 501, 1928.

WISE F. — Angiokeratoma (unilateral nevus). — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 128, 52, 1945.

WISNIEWSKI — *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 45, 357, 1898.

WOLLEMBERG R. — Dermographisme, pytiriasis rosea and punctate angiomas of the scrotum. — *Arch. Dermat. and Syph.*, 21, 131, 1930.

WRIGHT C.-S. et FRIEDMANN R. — Angiokeratoma of scrotum (Fordyce type). — *Arch. Dermat. and Syph.*, 40, 646, 1939.

ZAKON S.-J. — Angiokeratoma corporis diffusum (Mibelli). — *Arch. Dermat. and Syph.*, p. 155, 51, 1945.

ZEILER K. — Angiokeratoma (Mibelli) — *Prakt. Ergebn. a. d. geb. u. Haut. u. Geschlechtshr*, p. 421, 1914.

ZEISLER. — *Tr. Am. Dermat. a.*, 17, 54, 1893.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.